UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON ANABOLEN STEROIDEN AUF DIE 17-KETOSTEROIDFRAKTIONEN IM HARN

von

Basil Mentes

aus Erlangen

1963

1965 M 86

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON ANABOLEN STEROIDEN AUF DIE 17 - KETOSTEROIDFRAKTIONEN IM HARN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG der DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu ERLANGEN-NÜRNBERG

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Vorgelegt von
Basil Mentes
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr.med. Adolf Windorfer
Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 25. März 1963

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 4
Methodik	4
Ergebnisse	4 - 6
Diskussion	7 - 11
Zusammenfassung	11 - 12
Tabellen - Abbildungen	13 - 24
Literatur	25 - 40

Einleitung:

Die Therapie mit anabolen Hormonen hat in den letzten Jahren durch die Entwicklung einer größeren Reihe von Derivaten mit verstärkter anaboler bei gleichzeitig reduzierter androgener Wirksamkeit eine wesentliche Bereicherung erfahren. Gleichzeitig konnte durch die Veresterung mit verschiedenen Säureradikalen die Wirkungsdauer von parenteral applizierbaren Präparaten verändert werden. Zahlreiche Indikationsgebiete, wie Osteoporose (13, 19, 22, 32, 37, 105, 117, 123, 124, 127, 131, 132, 133, 208, 218, 220, 231), Mamma - Carcinom (15, 21, 26, 31, 35, 37, 39, 40, 45, 59, 61, 64, 67, 73, 74, 77, 79, 89, 90, 101, 102, 106, 129, 135, 136, 137, 139, 144, 151, 170, 171, 173, 175, 179, 180, 184, 187, 194, 196, 197, 198, 199, 202, 206, 212, 214, 221, 222, 237), progressive Muskeldystrophie-ERB (17, 18, 76, 94, 145, 185, 227), der Ausgleich kataboler Glucocoid-effekte (1, 4, 8, 16, 33, 60, 81, 124, 131, 132, 133, 159, 186, 201, 203, 215, 224), Kachexien u.a.m. (3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 24, 34, 41, 42, 43, 44, 50, 57, 58, 62, 63, 65, 66, 71, 75, 80, 83, 85, 86, 95, 111, 112, 114, 115, 116, 122, 126, 134, 140, 143, 148, 150, 154, 168, 171, 173, 174, 176, 192, 201, 204, 209, 210, 218, 220, 227, 228, 231, 238, 239) haben sich für die Anwendung dieser Steroid-Gruppe herauskristallisiert. Für manche Anabolica sind bisher eingehende Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Mineralhaushaltes, des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels, des Eiweißmetabolismus und auch des Steroidhaushaltes vorgenommen worden (20, 23, 25, 46, 49, 51, 82, 84, 92, 93, 109, 113, 118, 119, 120, 121, 125, 131, 132, 133, 137, 145, 147,

153, 158, 159, 169, 182, 186, 200, 207, 208, 217, 225, 232, 233, 234, 236). So hat sich u.a. gezeigt, daß ein gewisser Prozentsatz der applizierten Anabolica zu Östrogenen umgewandelt werden kann (146), die selbst zwar keine Veränderung der N-Bilanz, jedoch eine gewisse Ca- und Phosphatretention bewirken (2). Eine Metabolisierung zu bekannten physiologischen Endprodukten ist für bestimmte Derivate beschrieben (100, 128, 166, 211, 241, 249). Der größte Teil von therapeutisch angewandten synthetischen Anabolica wird jedoch im Intermediärstoffwechsel offensichtlich soweit verändert, daß die Reaktionsprodukte bisher nicht identifiziert werden konnten. Außerdem sind die physiologischerweise vorkommenden Substanzen in ihrer Gesamtheit noch nicht erfaßt (68, 69, 70).

Bei den oralen Derivaten ist die Wirksamkeit von der Resorption aus dem Darm abhängig. Im übrigen werden die meisten Steroide im enterohepatischen Kreislauf durch die Leber biologisch inaktiviert und außerdem durch eine Veresterung mit Glucuronsäure oder Sulfat harnfähig gemacht (100, 128, 166, 211, 241, 249).
Eine Reihe von Steroiden, wie z.B. Glucocorticoide und 17-Ketosteroide werden über die Magenschleimhaut sezerniert und lassen sich im Magensaft in Abhängigkeit vom Funktionszustand der Mucosa in verschiedenen Mengen bzw. Konzentrationen nachweisen (243). Die über Speichel, Magensaft und Galle in den Darm gelangenden Steroide werden z.T. rückresorbiert, eine noch unbekannte Menge wird aber im Stuhl ausgeschieden, wobei offensichtlich durch Darmbakterien der Cyclopentanoperhydrophenanthrenring aufgespal-

ten wird (100, 128, 166, 211, 241, 249). Wirkungsintensität und Wirkungsdauer eines anabolen Hormons sind somit abhängig von seiner Resorption im Gewebe oder im Darm, von seiner Metabolisierungsrate, d.h. im wesentlichen von der Angreifbarkeit durch Enzyme und schließlich von der Veresterung, durch die vorwiegend die Verweildauer im Organismus bestimmt wird (216, 244, 245, 246, 247) . Wie wir bereits für die Glucocorticoide und deren Ester nachweisen konnten, ist weder die Wasserlöslichkeit noch der freie Alkohol für den raschen Wirkungseintritt eines Präparates von alleiniger Bedeutung (247). Es ist nach unseren Untersuchungsergebnissen im wesentlichen die Art des Esters, die die Pharmacodynamik der Steroide bestimmt. Wir hatten in früheren Arbeiten (246, 247) auf die große Wahrscheinlichkeit hingewiesen, daß bestimmte Ester im übrigen auch in ungespaltener Form ihre biologische Wirksamkeit entfalten. Eine gleiche Auffassung wird insbesondere auch von KENDALL (110) sowie TAMM (216) vertreten.

In der vorliegenden Arbeit blieb zu prüfen:

1. Welchen Einfluß haben einige neue anabolen Steroide auf die Fraktionen der neutralen 17 - Ketosteroide im menschlichen Harn?
2. Lassen sich die Therapeutisch angewandten Verbindungen mit Hilfe der ZIMMERMANN'schen Farbreaktion nachweisen?
3. In welchen säulenchromatographisch aufgetrennten Fraktionen kommen die als Reinsubstanz untersuchten anabolen Steroide vor und welche säulenchromatographisch

aufgetrennten Fraktionen lassen sich nach einer Salzsäurehydrolyse der gleichen Substanz nachweisen?

Methodik:

Die neutralen 17 - Ketosteroide im Harn wurden nach der Methode von ZIMMERMANN (248, 249, 250, 251), modifiziert nach WALTER (226) und DREKTER (53, 54, 55), bestimmt. Die aluminiumchromatographischen Fraktionierungen erfolgten nach der Methode von POND (177, 178). Die in Tabelle I angegebenen anabolen Steroide wurden während eines Zeitraums von mindestens 14 Tagen insgesamt bei fünfzehn Patienten, vorwiegend Frauen, die relativ konstante 17 - Ketosteroidwerte im Harn aufwiesen (72, 91), appliziert. Für jede einzelne Substanz wurde eine Eich - kurve angefertigt, deren Werte mit einer Eichkurve von Dehydroepiandrosteron (DHA) verglichen wurden. Jede der getesteten Substanzen wurde ferner auf ihre Lokalisierbarkeit im Chromatogramm, sowohl als Reinsubstanz, als auch nach einer Salzsäurehydrolyse untersucht.

Ergebnisse:

Die Abbildung 1 zeigt die Eichkurven von Dehydroepiandrosteron sowie Steranabol, die mit Hilfe der ZIMMERMANN'schen Reaktion gewonnen wurden. Bei jeweils gleichen Konzentra - tionen fanden wir für Steranabol wesentlich geringere Extinktionswerte als für DHA. Die anderen getesteten anabolen Substanzen gaben mit m - Dinitrobenzol keine verwertbare Färbung, Eichkurven ließen sich daher nicht aufstellen.

In den Abbildungen 2 - 6 sind die Ergebnisse der frak - tionierten Auftrennung von fünf verschiedenen Anabolica vor und nach einer Salzsäurehydrolyse dargestellt. Die Extinktionswerte für die nicht hydrolisierten Substanzen waren jeweils geringer als nach einer HCl - Hydrolyse. Vor der Hydrolyse ließ sich das Steranabol lediglich in den Fraktionen 16 - 22 nachweisen. Nach der Hydro - lyse traten mehrere Gipfel auf. Auch bei den Substanzen, die vor der Hydrolyse kaum meßbare Werte gezeigt hatten, konnte man nach dem Kochen mit HCl mehrere Maxima unter - scheiden, was darauf hinwies, daß bereits die Salzsäure- hydrolyse zu bestimmten Veränderungen der untersuchten Anabolica führen kann.

Während die Behandlung mit verschiedenen Anabolica in den meisten Fällen zu einer Zunahme der Gesamt - 17 - Ketosteroide führte, ließ sich ein deutlicher Anstieg einzelner Fraktionen nur beim 17 - ß - hydroxy - 2 - methylen - 17α - Methyl 3 Androstan feststellen. Ste- ranabol hatte vor der Salzsäurehydrolyse einen deut - lichen Gipfel in der Androsteronfraktion. Nach der Salzsäurehydrolyse kam es außerdem zu einer Gipfel - bildung im Bereich des Dehydroepiandrosteron sowie des 5 - Androstenolon. Eine erhebliche Menge ver - ließ die Säule innerhalb der Fraktion, in der bei Harnanalysen die 11 - oxylierten Derivate der Andro- stanreihe durchlaufen. Schließlich fand sich auch

noch ein Gipfel im Bereich der achten Fraktion der bisher nicht näher definierten Steroide. Nach einer Therapie mit Steranabol konnte jedoch eine derartige Zunahme in den einzelnen Fraktionen ebensowenig festgestellt werden wie nach Durabolin, Dianabol und der Substanz St. 184.

Während das CI. 406 als Reinsubstanz weder vor noch nach einer Salzsäurehydrlyse eine wesentliche Gipfelbildung erkennen läßt, kommt es nach Verabreichung von Adroyd zu einem deutlichen Anstieg in den Fraktionen 28 - 34, d.h. im Bereich der 11 - oxylierten Steroiden der Androstanreihe. Diese Veränderungen lassen sich bei sämtlichen vier untersuchten Fällen nachweisen. Ein ähnlicher Anstieg, wenn auch nicht so ausgeprägt, findet sich ebenfalls in den Fraktionen 19 - 23, d.h. im Wanderungsgebiet des Androsteron. Dagegen blieben die anderen Fraktionen, insbesondere diejenigen, in denen Aetiocholanolon und deren 11 - oxylierte Derivate bei Eichkurven festzustellen waren, praktisch unverändert. Eine Umwandlung des 17 - ß - hydroxy - 2 - hydroxy - methylen - 17α - methyl - 3 - Androstan zu 17 - Ketosteroiden der Androstanreihe erscheint somit wahrscheinlich.

Diskussion:

Eine Färbbarkeit der fünf untersuchten anabolen Steroide mit Metadinitrobenzol war zunächst nicht zu erwarten, da es sich hierbei nicht um eine freie Ketogruppe am C_{17} - Atom handelte. Die von manchen Autoren beschriebene Farbreaktion am C_3 - Atom führt zu viel geringerer Farbentwicklung (241). Es ist daher verständlich, wenn die meisten Derivate primär keine Farbreaktion geben und lediglich beim 4 Clor-Testosteronacetat und auch bei diesem erst nach einer Salzsäure-Hydrolyse meßbare Werte nach der ZIMMERMANN'schen Reaktion aufgetreten sind. Dies dürfte vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß sich der Acetatester am leichtesten aufspalten läßt, wobei allerdings auf Grund der relativ geringeren Extinktionswerte die Aufspaltung nur unvollständig zu sein scheint. Nach neueren Untersuchungsergebnissen kommt es auch im Organismus zu einer Metabolisierung der anabolen Steroide, die nur teilweise zu der Bildung von neutralen 17 - Ketosteroiden führt. Dies erklärt auch, daß die relativ geringe Zunahme der Gesamt - 17 - Ketosteroide im Harn im Ablauf einer Therapie mit anabolen Steroiden, obwohl z.T. sehr hohe Dosen angewandt wurden. LANGECKER (130 a) konnte nachweisen, daß z.B. im Harn von mit "Primobolan" behandelten Patienten eine Reihe von Metaboliten auftrat wie z.B.: 1 - methyl Δ^1-androsten-17ß-ol-3 on-glucuronid; 1 - methyl-Δ^1-androsten-3, 17 dion; 1α-methyl-androstan-3, 17 dion und androstan 3α ol 17 on sowie aetiocholan - 3α -ol-17-on. Diese geben nur teilweise positive Farbreaktion mit Metadinitrobenzol. Allerdings gelang es einer Reihe von Autoren (27, 191), die Umwandlung von neueren Anabolica zu Östrogenen nachzuweisen. Einen weiteren Faktor im Stoffwechsel dieser

Steroidgruppe stellt die Art der Veresterung dar, von der auch die Resorption, die Umwandlung im Stoffwechsel, bzw. die Aufspaltung, der Abbau und die Elimination abhängt. Inwieweit, ähnlich wie aus früheren Tierversuchen bezüglich der Östrogene hervorgeht, ein wesentlicher Teil über den Stuhl ausgeschieden wird, muß noch offen bleiben. Untersuchungen über die Elimination auf dem Wege über die Galle und die Isolierung der entsprechenden Metaboliten werden von uns z.Zt. vorgenommen. Es ist immerhin verwunderlich, daß Mengen von mehreren 100 mg, die während einer Zeitperiode von 10 Tagen appliziert wurden, den Organismus auf einem bislang noch nicht entdeckten Weg, bzw. in einer noch unbekannten Form verlassen können. Für bestimmte Glucocorticoide konnte z.B. nachgewiesen werden, daß sie in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur unterschiedlich im Darm resorbiert werden und anderseits auch in den Nieren Unterschiede bezüglich der Glomerulus-Filter-Passage und auch der Rückresorption aus dem Primärharn bestehen (216). Ähnliche Untersuchungen liegen nur vereinzelt für die neueren anabolen Hormone vor.

Neben den typischen Konfigurationen und spezifischen Gruppen im Cyclopentanoperhydrophenanthrenring, die maßgebend für den Angriff durch körpereigene Enzyme sind, stellt die Art der Veresterung den wesentlichen Faktor für den Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer dar. Neuerlich gelang auch der Nachweis, daß eine Reihe von anabolen Steroiden die Glucuronidkonjugation in Vitro hemmen kann (9). Damit

könnte die Elimination von Steroiden durch eine mangelhafte Veresterung und Harnfähigkeit verzögert werden. Für die biologische Aktivität, bzw. die anabolen Effekte scheint im übrigen die Spaltung eines Esters nicht unbedingt Voraussetzung zu sein. Wir haben im Rahmen früherer Untersuchungsreihen mit Glucocorticoiden und deren Estern ebenso wie TAMM (216) bereits darauf hingewiesen, und KENDALL (110) hat dies auch für Testosteronderivate postuliert. Auch für die Resorption und damit den Wirkungsbeginn erscheint die Wasserlöslichkeit von untergeordneter Bedeutung zu sein, da auch wasserlösliche Steroidester einen raschen Wirkungseintritt und einen protrahierten Wirkungseffekt haben können (246). Die Pharmacodynamik eines Esters wird nach manchen Untersuchungsergebnissen lediglich von der Art des Esters bestimmt (195). Die Durchlässigkeit verschiedener Gewebsschranken für Steroide ist offenbar erheblich; so kann die Placenta passiert werden (88, 97, 152, 240), die Steroidderivate sollen jedoch im allgemeinen kaum zu Veränderungen am Foeten führen (183). Eine gewisse Virilisierung weiblicher Foeten nach Anabolicatherapie der Schwangeren wurde beschrieben (223, 235, 240). Im übrigen konnten wir bei Kontrollen der Leberfunktionsproben im Ablauf einer Behandlung mit anabolen Substanzen einen mehr oder weniger ausgeprägten Anstieg der Bromthalein - Retention sowie der Transaminasen und auch der L.D.H. feststellen. Inwieweit dies auf cholostatischen Wirkungen (28, 52, 56, 84, 96, 122, 193, 194, 229, 230) oder lediglich als anaboler Effekt auf den

Eiweißstoffwechsel (56, 194) aufzufassen ist, muß noch größeren Untersuchungsreihen vorbehalten bleiben. In keinem Fall konnte bisher eine Leberschädigung histologisch nachgewiesen werden. Schließlich ist die Hemmung der Gonadotropinproduktion und damit speziell der physiologischen Androgenproduktion (29) durch anabole Steroide relativ gering (36, 47) und läßt sich nicht mit der Hemmwirkung etwa durch ß - Östradiol quantitativ vergleichen. Die Menstruation wird durch Anabolica nicht verändert (46, 47, 141). Eine Hemmung der A.C.T.H. - Produktion konnte im übrigen auch nicht nachgewiesen werden (87, 104). NORYMBERSKI (155) konnte auch keine signifikante Änderung der Nebennierenrindenfunktion nach 14 - tägiger Behandlung mit Methandrostenolon feststellen - Allerdings verläuft eine Aktivierung des Energiestoffwechsels unabhängig von dem A.C.T.H. - Mechanismus (107, 163, 189, 253). Das ist insofern bemerkenswert, als A.C.T.H. die Bildung bzw. Freisetzung des physiologischen DHA stimuliert (87, 104). TSH wird dagegen nach etwa 6-wöchiger Behandlung, z.B. mit Testosteronpropionat, indirekt über eine Senkung der Jodaufnahme und Abnahme des P.B.I. gehemmt (108). Anderseits fanden MONEY und Mitarbeiter (149, 181) das Gegenteil und ZINGG (252) konnte bei Kurzversuchen kein Eiweiß von Testosteronpropionat auf den Radiojodstoffwechsel feststellen. Für die Beurteilung der Ergebnisse von Fraktionierungen von neutralen 17 - Ketosteroiden im Harn ist die Kenntnis der

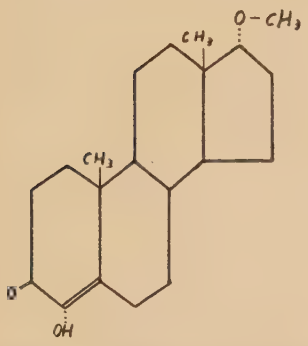
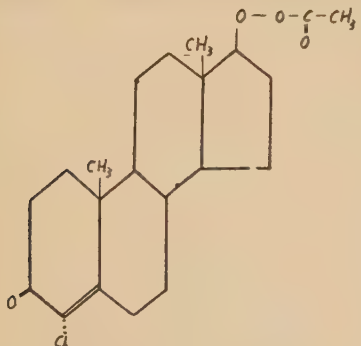
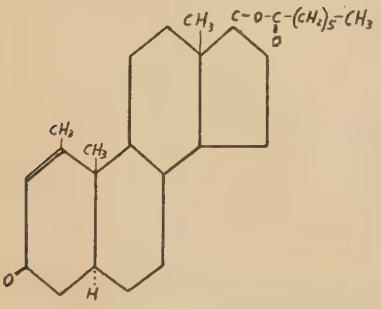
Schwankungen von einzelnen Gruppen dieser Steroide eine wesentliche Voraussetzung. So sind z.B. in der Mehrzahl der Fälle, eher quantitativ als qualitativ, Verschiebungen der 17 - Ketosteroidfraktionen zu erwarten (167). Dies trifft sowohl für Unter- und Überfunktionen der Nebennierenrinde zu und lediglich gewisse Tumoren, insbesondere Carzinome der NNR bilden Ausnahmen (48, 78, 103, 142, 160, 161, 162, 164, 165, 190, 205, 213). Unter Berücksichtigung der Schwankungsbreite einzelner Individuen scheint es nun, daß ein Großteil der synthetischen anabolen Hormone nicht den gleichen Abbauweg durchmachen wie etwa die physiologischen Steroide und deren Metaboliten (138, 166, 188, 211, 241). Dies trifft z.B. für Metandrostenolon, das Methyltestosteronron und Methylandrostenolon (98, 99, 202) ebenso zu wie für bestimmte andere Derivate, wie auch aus unseren eigenen Ergebnissen hervorgeht.

Zusammenfassung:

Es wurden folgende anabolen Steroide auf ihre Färbbarkeit mit Metadinitrobenzol untersucht:

1. 4 - hydroxy - 17α - methyl - Testosteron
2. 4 - chlor - Testosteronacetat
3. 1 - methyl - Δ^1 - Androstenolonönanthat
4. 17 - β - hydroxy - 2 - hydroxy - methylen - 17α - methyl - 3 - Androstan
5. St. 184

Die gleichen Substanzen wurden jeweils vor und nach einer Salzsäurehydrolyse einer aluminiumchromatographischen Trennung unterworfen. Es zeigte sich hierbei, daß mit Ausnahme des Steranabol keine der getesteten Verbindungen eine Farbreaktion mit m - Dinitrobenzol einging. Nach einer Salzsäurehydrolyse waren beim Steranabol in der Androstanfraktion sowie in den Fraktionen des DHA und des 5 - Androstenolon Maxima nachweisbar. Die therapeutische Applikation der genannten Anabolica führte zwar zu einem Anstieg der neutralen Gesamt - 17 - KS im Harn, jedoch konnte eine Vermehrung bestimmter Fraktionen lediglich beim CI. 406 festgestellt werden. Es kam hierbei zu einer deutlichen Zunahme von 17 - KS der Androstanreihe sowie von Derivaten der 11 - oxylierten Androstanreihe.

CHEMISCHE FORMELN	FIRMA	DOSIERUNG
 4-hydroxy-17α-Methyl-Testosteron	"Oranabol" Farmitalia GmbH	245 mg/10 Tg.
 4-chlor- Testosteron-acetat	"Steranabol" Farmitalia GmbH	240 mg/10 Tg.
 1-methyl-Δ^1- Androstenolon-önanthat	"Primobolan - Depot" Schering AG	500 mg/10 Tg.

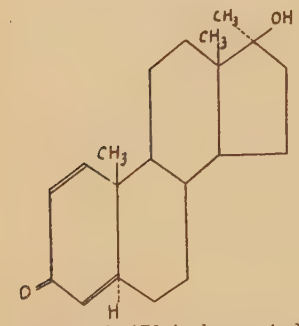
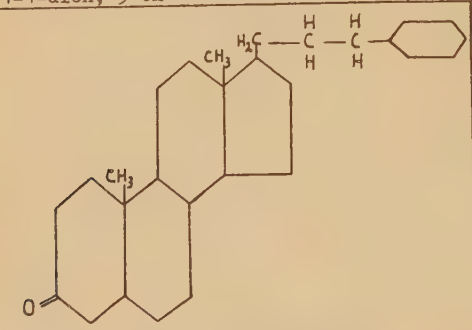
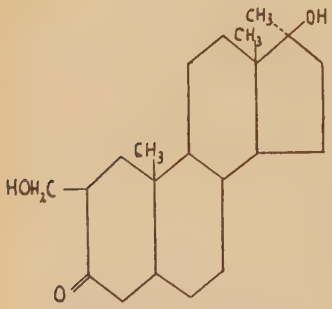
CHEMISCHE FORMELN	FIRMA	DOSIERUNG
 17α-methyl-17β-hydroxy-Androsta-1-4-dien, 3-on	"Dianabol" Ciba	250 mg/10 Tg.
 Nor-Androstenolonp enylpropionat	"Durabolin" Organon	500 mg/10 Tg.
 17-β-hydroxy-2-hydroxy-methylen-17-α -methyl-3-Androstan	"Adroyd" Parke-Davis USA	175 mg/10 Tg.

Tabelle:

neutrale 17-Ketosteroide

in mg/ Tg

Patient:	Anabolicum:	Dosis/10 Tg	vor	nach Therapie
A.W.	"Durabolin"	500 mg	4,89	10,16
E.H.	"Dianabol"	100 mg	2,51	2,70
U.G.	"Dianabol"	250 mg	2,77	2,95
M.G.	"Dianabol"	125 mg	1,85	6,56
H.Schr.	"CI.406"	600 mg	1,70	6,07
S.H.	"CI.406"	250 mg	1,77	5,72
M.S.	"Primobolan"	500 mg	5,61	8,71
E.R.	"St.184"	125 mg	3,97	5,49
J.Chw.	"CI.406"	125 mg	3,94	3,08
Chr.F.	"CI.406"	175 mg	1,42	0,94
L.L.	"Oranabol"	325 mg	4,06	3,03
H.K.	"Oranabol"	325 mg	2,96	4,26
M.B.	"Oranabol"	245 mg	4,80	5,04
H.E.	"Steranabol"	240 mg	5,42	5,01

Darstellung von Werten der neutralen 17-Ketosteroide im Harn vor und nach Applikation verschiedener Anabolica.

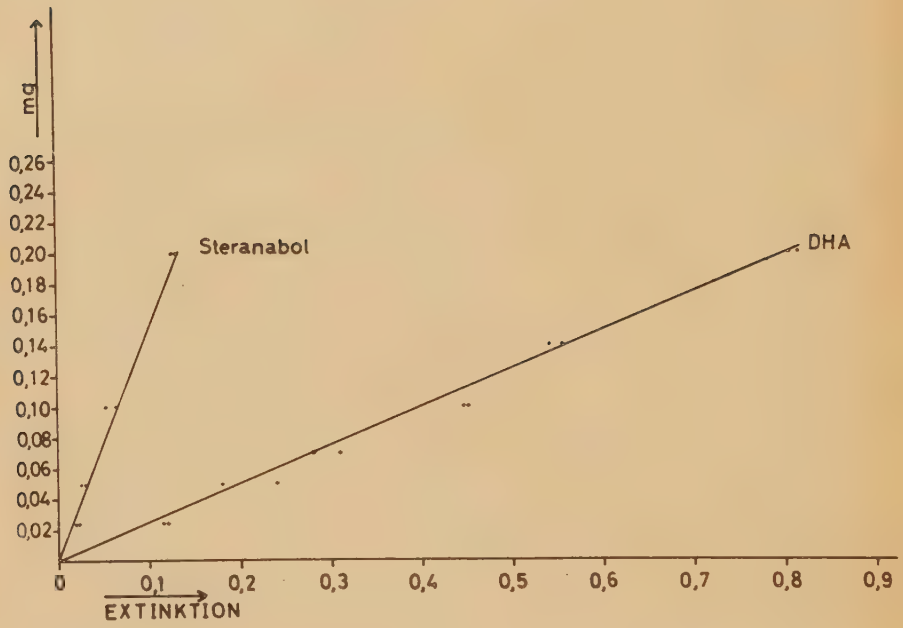


Abb. 1

Eichkurven von Dehydroepiandrosteron und 4-chlor-Testosteron-acetat.

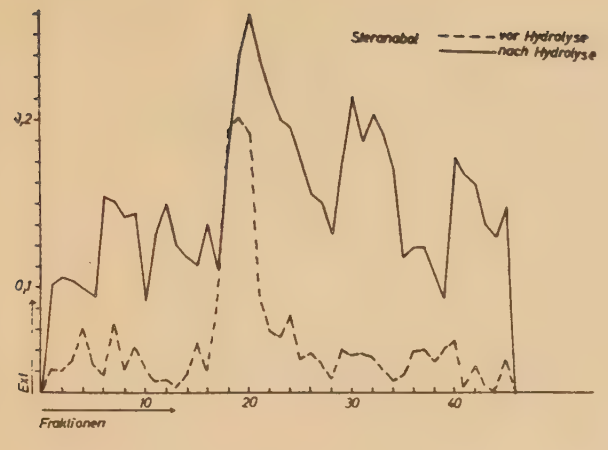


Abb. 2
Ergebnisse der aluminiumchromatographischen Auftrennung von 4-chlor-Testosteron-acetat nach HCl-Hydrolyse.

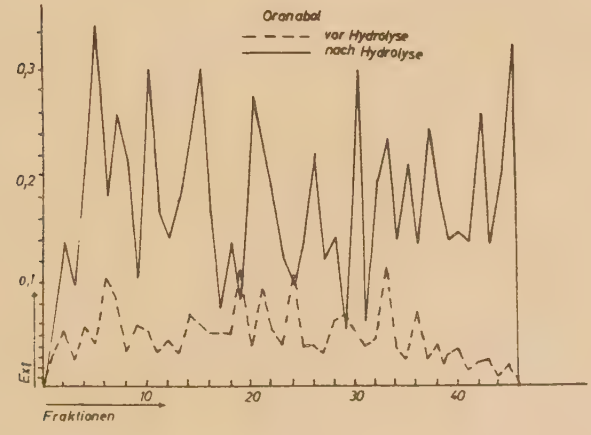


Abb. 3
Ergebnisse der aluminiumchromatographischen Auftrennung von 4-hydroxy-17α-Methyl-Testosteron nach HCl-Hydrolyse.

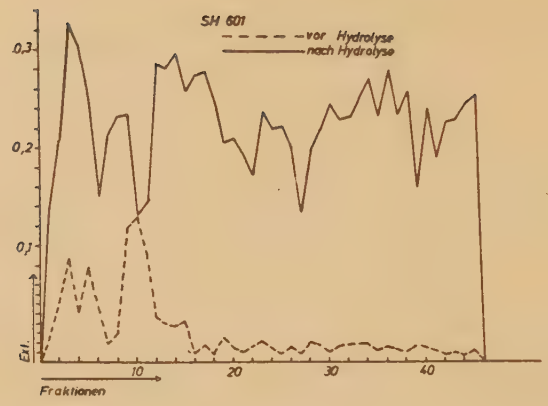


Abb. 4

Ergebnisse der aluminiumchromatographischen Auftrennung von 1-methyl-Δ^1-Androstenolon-önanthat nach HCl-Hydrolyse.

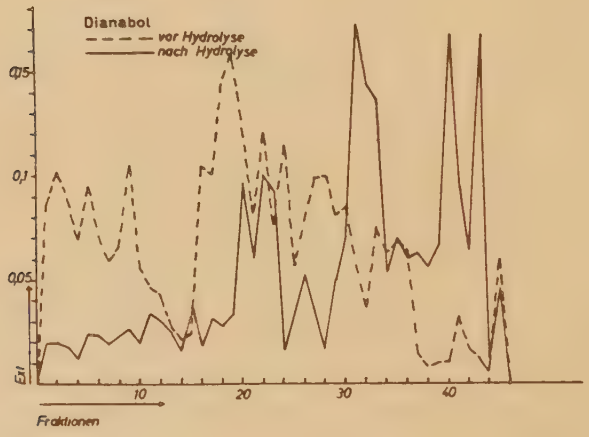


Abb. 5

Ergebnisse der aluminiumchromatographischen Auftrennung 17α -methyl-17ß-hydroxy-Androsta-1-4-dien, 3-on nach HCl-Hydrolyse.

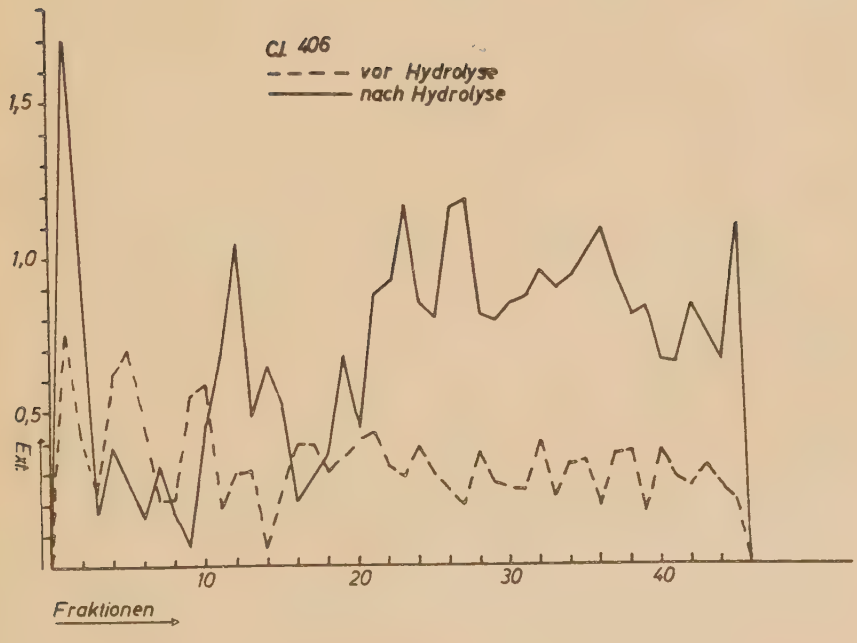


Abb. 6

Ergebnisse der aluminiumchromatographischen Auftrennung von 17ß-hydroxy-2-hydroxy-methylen-17α -methyl-3-Androstan nach HCl-Hydrolyse.

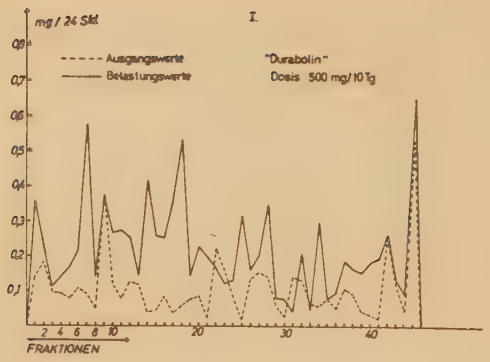


Abb.8
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit Nor-Androsteno-lonphenylpro - pionat.

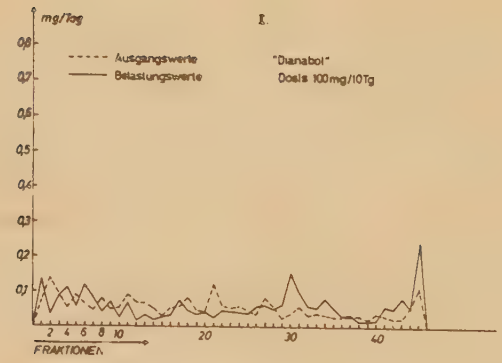


Abb.9
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 17α-methyl-17ß-hydroxy-Androsta-1-4-dien, 3-on.

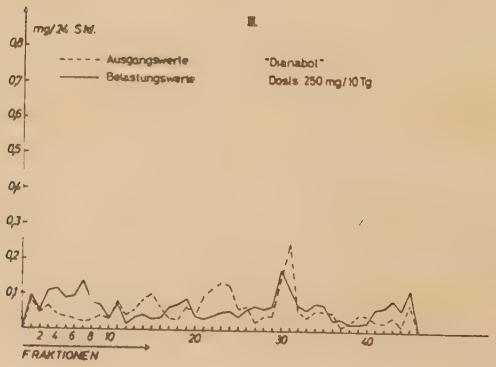


Abb.10
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 17α-methyl-17ß-hydroxy-Androsta-1-4-dien, 3-on.

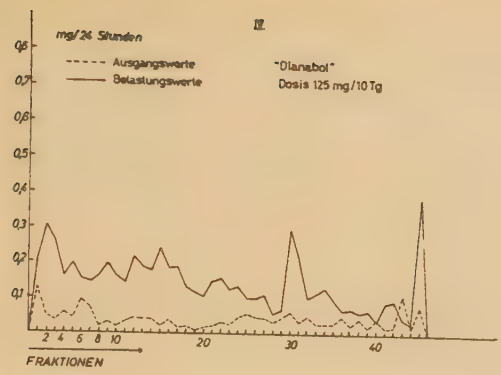


Abb. 11
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 17α-methyl-17ß-hydroxy-Androsta-1-4-dien, 3-on.

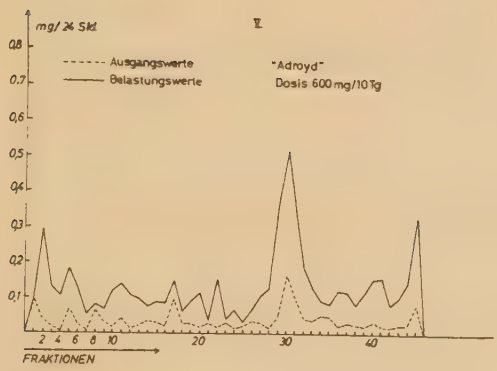


Abb. 12
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 17ß-hydroxy-2-hydroxy-methylen-17α-methyl-3-Andro stan.

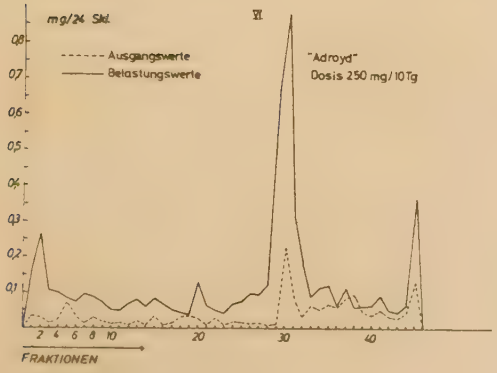


Abb. 13
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 17ß-hydroxy-2-hydroxy-methylen-17α-methyl-3-Andro stan.

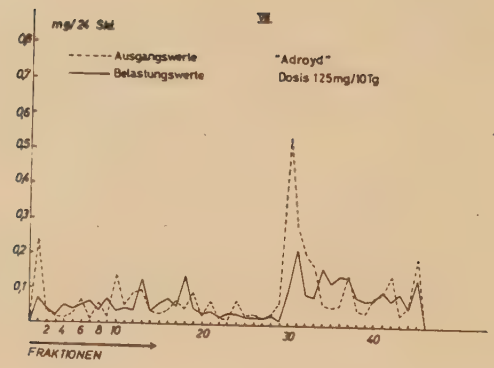


Abb. 14
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 17ß-hydroxy-2-hydroxy-methylen-17ɑ-methyl-3-Andr stan.

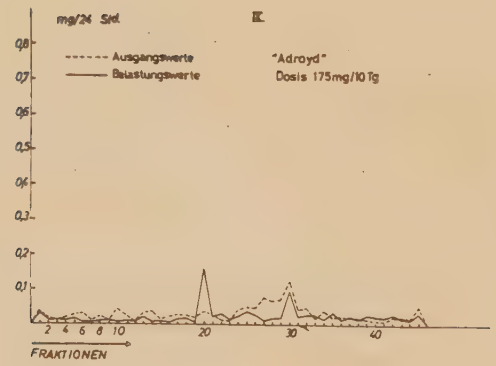


Abb. 15
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 17ß-hydroxy-2-hydroxy-methylen-17ɑ-methyl-3-Andr stan.

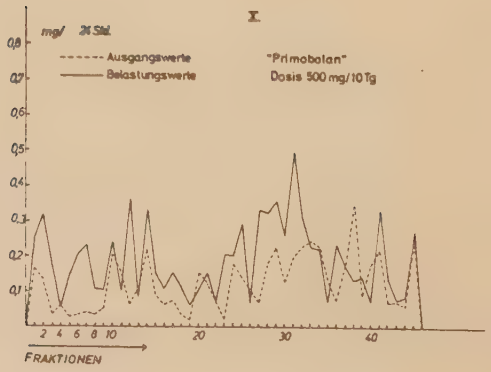


Abb. 16
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 1-methyl-Δ^1-Androstenolon-önanthat

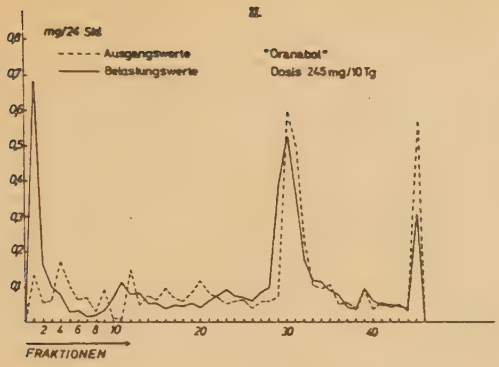


Abb. 17
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 4-hydroxy-17α-Methyl-Testosteron

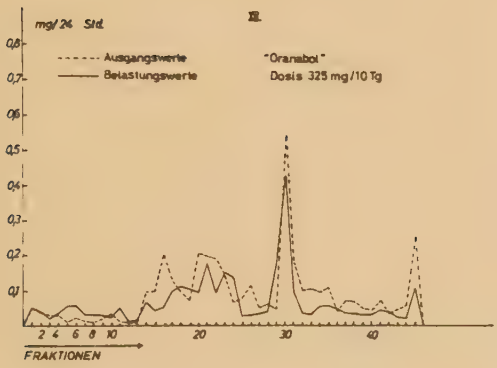


Abb. 18
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 4-hydroxy-17α-Methyl-Testosteron

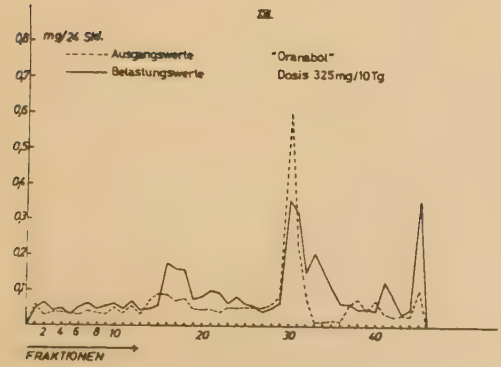


Abb.19
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 4-hydroxy-17α-Methyl-Testosteror

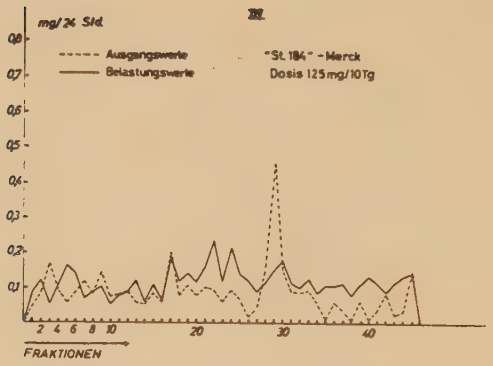


Abb. 20
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit St. 184 Merck AG.

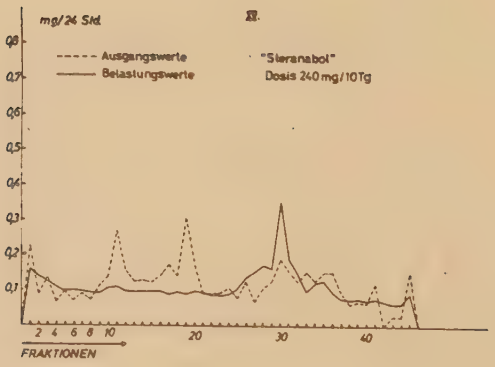


Abb. 21
17-KS-Fraktionen vor und nach Therapie mit 4-chlor-Testosteron-acetat.

Literatur

1) ALBRIGHT, F., Parson, W. and Bloomberg, E.: J.Clin. Endocr. 1, 375, (1941).

2) ALBRIGHT, F.J. and Reifenstein, E.G.: The Parathyreoid glands and Metabolic Bone disease. Baltimore: (1948).

3) ALIBRANDI, A.: Preliminari Osservazioni sull Efficacia della Seministrazioni orale die Testosterone e d'alti ormoni Steroilici in Soluzione oleasa. Messina: Reale Accademia peloritana: 1946, 6.

4) ALIBRANDI, A.: Messina: Reale Accademia peloritana: 1946, 5.

5) ARMSTRONG, A.; Rurdoch, W.R.: Anabolic hormones in dermatomyositis: Brit.Med.J. 4, 892, (1960).

6) ARMSTRONG, A.; Rurdoch, W.R.: Anabolic hormones in dermatomyositis: Brit.Med.J. 4, 892, (1960).

7) ARMSTRONG, A.; Rurdoch, W.R.: Brit. Med.J. 4, 892, (1960).

8) ARMSTRONG, A.; Rurdoch, W.R.: Brit. Med.J. 4, 892, (1960).

9) ASIA, Dy.Y.; Dowben, R.M.; Shaw, R. and Grossman, A.: Nature, 187, 693, (1960).

10) BACCHUS, H.: Endocrinology : 53, 617, (1953).

11) BALDRATTI, G.; Alcari, C. : Miner. Med. 52, 357, (1961).

12) BANSI, H.W.: Med. Klin. 54, 673, (1959).

13) BARTELHEIMER, H. und Schmidt-Rohd, J.M.: Ergebnisse Inn. Med.Kinderheilk.: 7, 454, (1956).

14) BARTTER, F.G.; Albright, F.J.; Forbes, A.P.: J.clin.Invest. 30, 237, (1951).

15) BAYER, J.M.; Nocke, W.; Breuer, H.: Klin.Wschr. 35, 682, (1957). 7. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie, (Homburg), 1960.

16) BEYLER, A.L.;Potts, G.O.; Burnham, D.F.: The first International congress of endocrinology, Kopenhagen: 1960, 829.

17) BEKENY, Gy.;Kraft, F.;Lang, S.:Psychiatr.Neurol.Basel: 137, 193, (1959).

18) BEKENY, Gy.;Kraft, F.; Lang,S.:Psychiatr.Neurol.Basel: 137, 193, (1959).

19) BERKMAN, A.T.: Sem.Hop.Paris: 28, 2417, (1952). 7.Symposium der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie, (Homburg) 1960.

20) BLACK, J.A.; Bentley, J.F.R.: 1959, 5 und 2 . Lancet: i.

21) BLACK, M.M.; Speer, F.D.: N.Y. St.J.Med.52, 569, (1952).

22) BLACKMAN, S.S.; Thomas, C.B. and Howard, J.E.: Bull.John. Hosp. 74, 321, (1944).

23) BLAGG, C.R.; Parsons, F.M.: Lancet, 1960, 577.

24) BLASIUS, R.; Käfer, K. und Seitz, W.: Klin.Wschr. 35, 308, (1944).

25) BLIZZARD, R.M. und Mitarb.: J.clin. Invest.: 38, 1442 (1959).

26) BRAUN, H.; Legler, H.: Strahlentherapie: 93, 490, (1954). 7. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie,(Homburg) 1960.

27) BREUER, H.;Nocke, W.;Bayer, J.M.:Acta.Endocr.(Khvn) 38, 69, (1958).

28) BRICK, I.B. und Kyle, L.H.: Neu.Engl.J.Med. 246, 176, (1952).

29) BRINCK-JOHNSEN und EIK-NES: Fed.Proc. 16, 285, (1957).

30) BROOKS, C.J.W. and Norymberski: Biochem.J.55, 371, (1953).

31) BULBROOK, R.D.; Greenwood, F.G.: Acta endocr.(Kbh),(Suppl.) 31,324, (1957). Brit.Med. J. 1957 I, 662, Brit.Med. J. 1958 I, 5087.

32) BOURDON et MERLE: Zit.n.Pulvermacher: Strahlenther. 83, 339, (1950).

33) CAVALLERO, C.;Malandra, B.: Boll.Soc.It.Biol.Sper.32, 979, (1956).

34) CHARLES, W.;Pearce, M.D.;George, E.: Academic Press,N.Y. 3, 274, (1957).

35) CHU, F.C.H.; Sved, D.W.; Escher, G.C.; Nickson, J.J.: Röntgenology, 77, 438, (1957).

36) CLAYTON, B.E. and Prunty, F.T.G.: J.Endocrinol. 17, 29, (1958).

37) CRABTREE, G.E.: Endocrinol. 29, 197, (1941).

38) CRAMER, H.: Strahlentherapie: 82, 379, (1950). Münch. Med.Wschr. 1940, 1326.

39) DELARUE, N.C.: Canad.med.Ass.J.: 73, 641, (1955).

40) DELARUE, N.C.: Canad.med.Ass.J.: 73, 641, (1955).

41) DESAULLES, P.A.: 52, 357, (1961).

42) DESAULLES, P.A.; Krähenbühl, Ch.; Schuler, W. und Bein,H.J.: Schweiz.med.Wschr. 89, 260, (1953).

43) DESAULLES, P.A.: Miner.Med. 52, 357, (1961).

44) DESAULLES, P.A.: Miner.Med. 52, 557, (1961).

45) DIETHEIM, L.: Strahlenther. 104, 524, (1957).

46) DORFMAN, R.I.: "The Hormones", Ed.Pinas, G. and Thirman,K.V.: Academic Press, N.Y.USA (1948).

47) DORFMAN, R.I. and Shipley, R.A.: "Androgens"; John Wiley & Sons Inc. N.Y. USA (1956).

48) DORFMAN, R.I. and Shipley, R.A.: "Androgens", bioch.Phys. and clin.significance, Wiley & Sons Inc. N.Y. USA, 9, 5, (1956).

49) DORFMAN, R.I. and Shipley, R.A.: Schering AG und Mitarb. 19, 92 (1958).

50) DÖRKEN, H.: Z.Klin.Med. 150,260 (1953).

51) DOWBEN, R.M.: Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 98, 644 (1958).

52) DOWBEN, R.M.: J.Clin. Endocr. 18, 1308, (1958).

53) DREKTER, I.J.; Pearson, S.; Bartczak, E. und Mc Gavack,T.: J.clin. Endrocr. 7, 795, (1957).

54) DREKTER, I.J.; Heiser, A. and Mc Gavack, T.: J.clin.Endocr. 10, 841, (1950).

55) DREKTER, I.J.; Heiser, A. and Mc Gavack, T.: J.clin.Endocr. 12, 55, (1952).

56) DUNNING, M.F.: J.A.M.A. 167, 1242, (1958).

57) EDGREN, R.A. and Calhoun, D.W.: Experientia, Basel 16, 3, (1960).

58) ENGLER, G. und Pöschel, Th. : Med.Clin. 50, 250,(1955).

59) ENGLHARDT-GÖLKEL, A.: Z.Klin.Med. 153, 222, (1955).

60) ENGLHARDT-GÖLKEL, A.: Z.Klin.Med. 153, 222, (1955).

61) EMERSON, K.jr. and Jessiman, A.G.: New Engl.J.Med. 254, 252, (1956).

62) ERMIGLIA, G.: Edizioni Miner. Med. 1959, 3.

63) ESCAMILLA, R.F. und Lisser, A.: Miner. Med.: 1, 710, (1942).

64) EVERS, N.: Zbl. Gynäk. 76, 7, (1954).

65) FEIKS, F.K.: Wien, med.Wschr. Jg. 3, 17, 283, (1961).

66) FIEGEL, G. und Kelling, H.W.: Ärztl.Wschr. 13, 146, (1958).

67) FIELD, J.B.: Clin.Res.Prof. USA 5, 38, (1957).

68) FINKELSTEIN, M.; Euw, J. und Reichstein, T.: Helvet. Clin.acta 36, 1266, (1953).

69) FINKELSTEIN, M.; Cox, R.I.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.N.Y. 95, 297, (1957).

70) FINKELSTEIN, M.; Schoenberger, J.: J.Clin.Endocr., Springfield 19, 608, (1959).

71) FORBES, A.P. and Albright, F.: J.Clin. Endocr.11, 926, (1951).

72) FORBES, A.P.; Donaldson, E.C.; Reifenstein, E.G.jr. and Albright, F.: J.Clin. Endocr. 7, 264 from " The Australian, J. of Exp. Biol. and Med. Science ", 1958, 36.

73) FOSS, G.L.: Brit. J.Clin. Praet. 1956 I, 651.

74) FOSS, G.L.: Brit. J.Clin.: Lancet i, 1956, 651.

75) FOSS, G.L.: Brit. J.Clin.Praet.: 64, 541, (1959).

76) FRANCESCHETTI, A. und Mach, R.S.: Helv. Med. acta 11, 887, (1940).

77) FRANK, R.T.; Goldberger, M.A.; Spielman: J.Amer.med.Ass. 103, 393, (1934).

78) GALLAGHER, F.: J.Clin.Endocr.Springfield 18, 937,(1958).

79) GARDNER, W.U.; Smith, G.M.; Altene; Strang, L.C.: Arch. Path. (Chicago) 21, 265, (1936).

80) GARLAND, L.H.; Baker, M.; Picard, N.H.; Sisson, M.A.: J.Amer.Med.Ass. 144, 12, (1950).

81) GAUNT, E.; Tuthill, C.H.; Antonchak, N. and Leathen, J.H.: Endocr. 52, 407, (1953).

82) GELLHORN, A.: Edit.Symposium on hormons and cancer therapy Amerik. J.med. 21, (1956). 7. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Homburg) 1960.

83) GERMER, N.D. und Regoeczi, E.: Dtsch. Arch. Klin. Med. 205, 343, (1958).

84) GILBERT, H.; Marquardt, M.D.; Charles, I. u.a.

85) GIRLAMY, M.: Ärztl. Wschr. 12, 640, (1957).

86) GORDAN, G.S.; Eisenberg, E.; Monn, H.D. und Sakando, W.:J. Clin. Endocr. 11, 209, (1951).

87) GREENBLATT, R.: J.clin. Endocr. 16, 869, (1956).

88) GRUNWALD, E.; Bates, T.: Pediatriss: 20, 503, (1957).

89) HADDOW, W.J.; Watkinson, M. and Paterson, E.: Brit.Med. J. 2, 393, (1944).

90) HALLBERG, O.; Nohrman, B.; Sylven, B.: Acta radiol.(Stockh. 39, 161, (1953).

91) HAMBURGER, C.: Acta endocr. 36, 159, (1958)

92) HENDERSON, E.; Weinberg, M.: J.clin. endocrinol. 11, 641, (1951).

93) HERSHBERGER, L.G.; Shipley, E.G.; Meyer, R.K.: Proc.Soc. Exp. Biol. and Med. 83, 175, (1953).

94) HESSER, F.H.; Langworthy, O.R. and Vest, S.A.: Endocr. 26, 241, (1940).

95) HESS-THAYSEN, J.: Lancet, ii, 1958, 886.

96) HOFFBAUER, F.W: J.Amer. Med.Ass. 169, 1453, (1959).

97) HOFFMANN, F.; Overzier, C.; Uhde, G.: Geburt.und Frauenheilk. 15, 1061, (1955).

98) HOMBURGER, F.; Kasdon, S.C.; Fischmann, W.H.: Proc.Soc. Exp. Biol. N.Y. 74, 162, (1950).

99) HOMBURGER, F.; Dart, R.M.; Bonner, C.D.; Branche, G.; Kasdon, S.G. und Fischmann, W.H.: J.clin.endocr. 13, 704, (1953).

100) HOPPE-SEYLER/Thierfelder: Handb. der Physiol. und Patholog. Chem.Analyse Bd. III/II. Teil, Springer (1955), Berlin, Göttingen, Heidelberg.

101) HORSLEY, G.W.: Ann. 125, 703, (1942).

102) HORTLING, H.; Malmio, K.; Hiisi-Brummer, L.: 7.Symposium der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Homburg) 1960, 36.

103) JAILER, J.W.; Wiele, R.L.; Vande: Gynacologia 138, 276, (1954).

104) JAYLE, M.F.; Malassis, D.; Pinaud, H.: Acta endocr. K'hvn 31, 1, (1959).

105) JESSERER, H. und Hörtmagel, W.: Wien.Klin.Wschr. 66, 10, (1954).

106) JORDE, O.: Med.Klin. 46, 9,(1951).

107) KALANT, J.: Endocrinology 62, 237, (1958).

108) KEITEL, H.G. and Sherer, M.G.: J.clin. endocr. 17, 854, (1957).

109) KELLIE, A.E. and Smith, E.R.: Biochem. J. 66, 490, (1957).

110) KENDALL, E.C.: Cavalcade of some hormons and steroids. Anals of Allergy 18, 719, (1960).

111) KENNEDY, B.J.; Nathanson: J.Amer.Med.Ass. 152, 1135, (1953).

112) KENYON, A.T.; Sandiford, I.; Bryan, H.; Koch, F.C.: Endocrinology 23, 135, (1938).

113) KENYON, A.T.; Sandiford, I.; Bryan, H.; Koch, F.C.: Endocrinology 23, 135, (1938).

114) KENYON, A.T.; Knoulton, K.; Sandiford,I.; Koch, F.C. und Lotwein, G.: Endocrinology 26, 26, (1940).

115) KENYON, A.T.; Knoulton, K.; Sandiford, I. and Ficker,H.G.: J.clin. endocr. 3, 131, (1943).

116) KINSELL, L.W.: Gastroenterology 11, 672, (1948).

117) KOCHAKIAN, Ch.D.: Endocrinology 28, 478,(1941).

118) KOCHAKIAN, Ch.D.: J.Biol.Chem. 161, 115, (1945).

119) KOCHAKIAN, Ch.D.; Cohn, B.; Quigley, E.:Amer.J.Physiol. 155, 272, (1948).

120) KOCHAKIAN, Ch.D. and Murlin, J.R.: J. Nutrit 10, 473,(1935).

121) KOCHAKIAN, Ch.D.; Robertson, E.; Bartlett, M.N.: Amer. J.Physiol. 163, 332, (1950).

122) KORY, R.C. and others: Amer.J. Med. 26, 243, (1959).

123) LABHART, A. und Schüpbach, A,: Schweiz. Med. Wschr.81, 992, (1951).

124) LABHART, A.: Klin. d. Inneren Sekretion, Springer-Verlag 1957, 361.

125) LABHART, A.: Klin. d. Inneren Sekretion, Springer-Verlag 1957, 349.

126) LABHART, A.: Klin. d. Inneren Sekretion, Springer-Verlag 1957, 1067.

127) LABHART, A. und Schüpbach, A.: Schweiz. Med. Wschr. 1951, 992.

128) LABHART, A.: Die Nebennierenrinde aus d.Klin.d.Inn. Sekretion von A. Labhart, Berlin-Göttingen-Heidelberg; Springer-Verlag, 1957, 267.

129) LANG, H.: Ärztl. Wschr. 6, 800, (1951).

130) LANGECKER, H.: Über die 17, 20 - oxypregnan-Ausscheidung im Harn beim Menschen: Biochem.Zschr. 325, 16,(1953).

130a)LANGECKER, H.: International Congress on hormon steroids; Milan, May 14 - 19, 1962.

131) LICHTWITZ, A.; de Sèze, S.; Hioco, D.: Extrait de la Semaine des Hôspiteaux 1961, 682.

132) LICHTWITZ, A.; de Sèze, S.; Hioco, D.: Extrait de la Semaine des Hôspiteaux 1961, 697.

133) LICHTWITZ, A. und CLement, D.: Sem.Hôp.Paris,1954, 2911.

134) LODDI, L. et Moggi, I.: Chirurgica Patavina 1953, 607.

135) LOESER, A.A.: Ärztl.Praxis 2, 52, (1950):7.Symposium d. deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Homburg) 1960.

136) LOESER, A.A.: Acta and int. Cancer 4, 375, (1939).

137) LORAINE, J.A.; Strong, J.A.; Douglas, M.: Lancet i, 1957, 575.

138) LUCAS, Whitmore u. Mitarb.: J. Klin. endocr.,Springfield 17, 465, (1957).

139) LUFT, R.: 7. Symposium d. Deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Homburg) 1960, 6.

140) MASSON, G. ; Corcoran, A.G. and Page, I.H.: J.Lab. clin. Med. 34, 925, (1949).

141) MASON, H.L. and Engstrom, W.W.: Physiol. Rev. 30, 321, (1950).

142) MASON, H.L.; Kepler, E.J.:J.Biol. Chem. Baltimore 161, 235, (1945).

143) McCULLAGH, E.P. and Schaffenburg, C.A.: J. clin.endocr. 13, 1283, (1953).

144) McDONALD, I.; Davier, F.E.; Jacobson, G.: Amer.J. Röntgenol. 68, 954, (1952).

145) McEUEN, C.S.; Selye, H. and Collip, J.B.: Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 36, 390, (1937).

146) MEYER, A.:Acta Biochem. Biophys. 17, 441, (1955); 7.Symposium der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Homburg) 1960.

147) MIGEON, C.J.: J. Biol. Chem. 218, 241, (1956).

148) MÖNCH, A.; Sarre, H. and Sartorius, H.: Verh. Dtsch.Ges. inn. Med. 60, 527, (1954).

149) MONEY, W.L.; Kirschner, L.; Kraitz, L.;Merril, P. and Rawson, R.W.: J.clin. endocr. 10, 1282, (1950).

150) MILLER, A.M.; Dorffman, R.I.: Endocrinology 46, 514, (1952).

151) NATHANSON, I.T.: Radiology 56, 535, (1951).

152) NELLHAUS, G.: New Engl. J.Med. 258, 935, (1958).

153) NIMNI, P.L.; Geiger, E.: Proc.Soc.Exp. Biol. and Med. 94, 606, (1957)

154) NISSEN-MEYER, R.: 7. Symposium d. deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Homburg) 1960.

155) NORYMBERSKI, J.K.;Stubbs, R.D. and West, H.F.: Lancet i, 1273, (1953).

156) NORYMBERSKI, J.K.; Stubbs, R.D. and West, H.F.: Lancet i, 1953, 1276.

157) NORYMBERSKI, J.K.: Nature 170, 1074, (1952).

158) OLIVER, M.F. and Boyd, G.S.: Lancet i, 272, 1241,(1957).

159) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 128.

160) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 154.

161) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 155.

162) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 158.

163) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 158.

164) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 158.

165) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 171.

166) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 154.

167) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 171.

168) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, G.Thieme-Verlag , 1961, 300.

169) PAPANICOLAU, G.M. und Falk, E.A.: Science 87, 238, (1938).

170) PEARSON, O.H.; West, Ch.D. u.a.: A.M.A. Arch. Intern. Med. 95, 357, (1955).

171) PEARSON, O.H.; Li, M.C.; Maclean, J.P.; Lipsett, M.B.; West, Ch.D.: J.Amer.Med.Ass. 18, 1701, (1955) oder West,Ch.D.;

Hollander, V.P.; Treves, N.E.: J. Amer. Med. Ass. 154, 3, (1954); 7. Symposium d. deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Homburg) 1960.

172) PEARSON, O.H.; West, Ch.D. u.a.: Proc.Amer. Ass. Cancer Res. 1, 42, (1953).

173) PENDL, F.: Dtsche Med. Wschr. 76, 1115, (1931).

174) PERKINS, R.F. and Rynearson, E.H.: J.clin.endocr. 12, 574, (1952).

175) PFEIFFER, K.: Strahlentherapie:103, 257, (1957).

176) PFEIFFER, K.: Strahlentherapie: 103,257, (1957).

177) POND, M.: 17- Ketosteroid fraktion Studies by a micro-chromatographic technique, in endocrine disorders: J.Endocrinol. 1o, 202, (1954).

178) POND, M.: 17- Ketosteroid fraktion Studies by a micro-chromatographic technique, in endocrine disorders: Lancet ii, 1951, 966.

179) POPPE, H.; Gregl, A.: Strahlentherapie 110, 1 (1959).

180) POPPE, H.; Gregl, A.: 7.Symposium d. deutschen Gesell-schaft für Endocrinologie (Homburg) 1960.

181) PITT-RIVERS, R. and Lerman, J.: J.clin. endocr. 12, 653, (1955).

182) PRADER, A.; Spahr, A.; Neher, R.: Schweiz.Med.Wschr. 85, 1085, (1955).

183) PRADER, A.: Helv.paediat. acta 9, 231, (1954).

184) PULVERMACHER, E.: Strahlentherapie 79, 465, (1949) oder Strahlentherapie 83, 339, (1950).

185) QUINN, E.L. and Worester, R.L.: J.clin.endocr. 12, 1077, (1951).

186) QUERIDO, A.; Kassenmaar, A.; Schnurs, M.A.M. and Seldenrath, H.G.: J.clin.endocr. 12, 1077, (1952).

187) REMOLD, F.: Strahlentherapie 84, 65, (1952).

188) REUBER, R.; Schmidt-Thomé, J.: Die C_{21} - C_{19} - C_{18} - Steroide aus dem Hoppe-Seyler/Thierfelder "Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse 3/ II Band. Springer-Verlag, 1955, 1451.

189) RINNE, U.K. und Näätänen, E.K.: Acta endocr. (Kbh.) 27, 415, (1958).

190) ROBINSON, A.M.; Dimoline, A.; Jones, D.G.: Ciba Found.Coll. endocr. 12, 127, (1958).

191) SANBERG, H.; Paulaen, C.A.; Leach, R.B.; Maddock, W.O.: Estrogen excrektion in ovariectomized women receiving andrenocorticotropin. J.clin.Endocr., Springfield 18, 1268, (1958).

192) SARRE, A.: Dtsche Med. Wschr. 79, 1713, (1954).

193) SCHAFFNER, F.; Popper, H.: Amer.J.Med. 26, 249, (1959).

194) SCHAFFNER, F.; Popper, H.; Chesrow, E.: Amer.J.Med. 26, 254, (1959).

195) SCHEIFFARTH, F. und Zicha, L.: Stoffwechsel der Glucocorticoide. Med.Klin. 56, 34, 1465, (1961).

196) SCHMAUSS, A.K.: Klin.Wschr. 32, 122, (1954) oder Münch. Med. Wschr. 96, 996, (1954). Diskuss.-Vortrag auf der Tagung der Chirurgen d. DDR in Berlin 1952 z. Ärztl. Fortbild. 46, 176, (1952) oder Wien. Klin.Wschr. 67, 496, (1955).

197) SCHMAUSS, A.K.: Klin.Wschr. 32, 122, (1954) oder Münch. Med.Wschr. 96, 996, (1954). Diskuss.-Vortrag w.o.

198) SCHMIDT-ÜBERREITER, E.: Wien.Med.Wschr.102, 167, (1952), oder Ärztl. Wschr. 8, 1017, (1953) oder Wien.Klin.Wschr. 69, 289, (1957).

199) SCHOCKAERT, J.A.: Bull.soc.belg.Gynec. 11, 130, (1935).

200) SCHUMANN, H.: Klin.Wschr. 17, 925, (1939).

201) SCHÜPBACH, A.: Helv.Med.acta 15, 557, (1948).

202) SELYE, H.: J.clin. Endocr. 1, 208, (1939).

203) SELYE, H.: Metabolism 4, 403, (1955).

204) SHEEHAM, H.L. and Summer, Y.K.: J.Med.N.S. 18, 319, (1949).

205) SIEBENMANN, R.: Virchows Arch. Path. Anat. 331, 417, (1958).

206) SICARD, A.: Presse méd. 56, 12, (1946) oder Presse méd. 65, 65, (1957).

207) SIMSON, E.; Kearns, W.M.; Enzer, N.: Endocrinology 28, 506, (1941).

208) SMITH, M.; Burke, H.A. jr.; Coppage, W.S. jr.: Newer Steroids Practioner 183, 519, (1959).

209) SOBEL, E.H.; Raymond, C.S.; Quinn, K.V. and Talbott,N.N.: J.clin. endocr. 16, 241, (1956).

210) SPANAR, E.; Keller, J.; Dalay and Ziegelhöfer, M.: Z.ges. inn.Med. 8, 677, (1953).

211) STAUDINGER, H.J.: Handb. Bd. II, I. Teil 869. Berlin-Heidelberg-Göttingen, Springer-Verlag (1954).

212) STEEL, D.: Radiology 26, 700, (1936).

213) STEWART, J.S.S.; Mack, N.S.; Covan, A.D.T. u.a.: J.Med. 28, 561, (1959).

214) STRONG, J.A.; Brown, J.B.: Acta endocr.(Basel) Suppl. 31, 294, (1957).

215) TALBOT, N.B.; Wood, W.S.; Worcester, J.; Christo, E.; Campbell, A.M. und Zygmuntowitz, A.S.: J.clin.endocr. 11, 1224, (1951).

216) TAMM, J. and Voigt, K.D.: Acta Endocr. (Kbh) 35, (Suppl. 54) 1 - 80, (1960).

217) TAUBENHAUS, M. and Anromin, G.D.: J.Laborat.clin.Med. 36, 7, (1950).

218) THOMPSON, W.O. and Heckel, N.J.: Amer.Med.Ass.113, 2124, (1931).

219) THORN, G.W. in Reifenstein, E.C. jr.: Joshia Mary, jr. Found. N.Y. 1942, 54.

220) THORN, G.W. and Engel, L.L.: J. Exp. Med. 68, 299, (1938).

221) TROUT, H.H.: Surg. Gynec. Obstet. 65, 370, (1937).

222) ULLRICH, P.: Acta un. int. Cancer 4, 377, (1939).

223) VANDEKERCKHOVE, D.: Ann. endocr., Paris 15, 513, (1954).

224) VENNING, E.H. and Browne, J.S.L.: J.clin.endocr. 7, 729, (1947).

225) VAGUE, J.; Temine-Morhange, A.: 6. Symposium der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Springer-Verlag,Berlin) 1960, 136.

226) WALTER, K.: Klin.Wschr. 30, 474, (1952).

227) WALTON, J.N.; Adams, R.D.: Polymyositis Livingstone, Edinburgh 1958.

228) WERNER, S. and West, R.: J.clin. Invest 22, 335, (1943).

229) WERNER, S.C.; Hanger, F.M. and Kritzler, R.A.: Amer. J. Med. 8, 325, (1950).

230) WERNER, S.C.; Hanger, F.M.: Amer. J. Med. 8, 331, (1950).

231) WILKINS, L.; Fleischmann, W.; Howard, J.E.: Bull. Johns Hosp. 69, 493, (1941).

232) WILKINS, L.; Fleischmann, W. in Reifenstein, E.C. jr.: Joshia Mary, jr. Found. N.Y. 1942, 13.

233) WILKINS, L. and Fleischmann, W.: J.clin. Invest. 24, 21, (1945).

234) WILKINS, L. and Fleischmann, W.: J.clin. Invest. 24, 32, (1945).

235) WILKINS, L.; Jones, H.W. jr.; Holman, E.H.; Stempfel,R.S. jr.: J.clin. endocr. 18, 559, (1958).

236) WINTER, C.A.; Hollings, H.L. and Stebbin, R.B.: Endocrinology 52, 153, (1953).

237) WITHERSPOON, J.T.: Arch. Surg. (Chicago) 33, 554, (1936).

238) WOLF, J. and Loeser, A.A.: J.clin. endocr. 14, 107,(1954).

239) WOLF, E.T.;Mills, L.C. u.a.: J.clin. endocr. Springfield 18, 130, (1958).

240) ZANDER, J.; Müller, H.A.: Geburtsh. u.Frauenheilk. 13, 216, (1953).

241) ZANDER, J. und Henning, H.D.: Klinisch verwertbare Methoden zur Bestimmung der Hormone oder ihrer Metaboliten: Inters. von Overzier, C., Thieme-Verlag, 1961, 131.

242) ZICHA, L.: In Henning, Labor.Diagnostik, S. 581, Berlin, München: Urban u. Schwarzenberg (1959).

243) ZICHA, L.; Scheiffarth, F.; Schmid, E. und Engelhardt, M.: Dtsch. Arch. für klinische Med. 206, 415, (1960).

244) ZICHA, L.; Scheiffarth, F.; Schmid, E.; Koschera, H. und Graf, N.: Arzneimittelforsch. 10, 728, (1960).

245) ZICHA, L.; Schmid, E.; Scheiffarth, F.; Graf, N.; Koschera,H.: Arzneimittelforschung 10, 831,(1960).

246) ZICHA, L.; Scheiffarth, F.; Schmid, E.; Weschta: Arzneimittelforschung 10, 890, (1960).

247) ZICHA,L.: Therapie der Gegenwart 100, 213, (1960).

248) ZIMMERMANN, W.: Handb. d. Inn. Med. Bd. VII/I, 130, Springer-Verlag (1955), Berlin, Göttingen, Heidelberg.

249) ZIMMERMANN, W.: Handb. d. Inn. med. Bd. VII/I, 130, Springer-Verlag (1955), Berlin, Göttingen, Heidelberg.

250) ZIMMERMANN, W.; Hoppe/Seyler: Z.Physiol. Chem.: 245, 47, (1936).

251) ZIMMERMANN, W.; Hoppe/Seyler: Z.Physiol. Chem.: 233, 257, (1935).

252) ZINGG, W. and Perry, W.F.: J. clin. Endocr. 13, 712, (1953).

253) ZIZINE, L.A.; Simpson, M.E. and Evans, H.M.: Endocr. 47, 971, (1950).

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. N. Henning
für die Übernahme des Referats sowie
Herrn Prof. Dr. med. F. Scheiffarth
für die freundliche Überlassung des
Themas zu danken.

Zum Schluß möchte ich mich bei
Herrn Dr. med. Zicha für die
vorzügliche Unterstützung in Rat
und Tat recht herzlich bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 24.6.1934 wurde ich als erster Sohn des Alexander Mentes und seiner Ehefrau Helen geborene Gickopoulou in Thessaloniki geboren. Mein Vater war Berufsoffizier und Mitglied des diplomatischen Corps. Er fiel im April 1944.

1939 besuchte ich für ein Jahr die Präparatoire-Klasse und von 1940 - 1946 die Volksschule. Nach erfolgrei - cher Aufnahmeprüfung absolvierte ich vom Herbst 1946 bis 1952 das Gymnasium in Thessaloniki und bestand dort 1952 die Reifeprüfung.

Anschließend meldete ich mich freiwillig zum Dienst in der griechischen Luftwaffe und nach einem Jahr trat ich nach Ablegung einer Aufnahmeprüfung in die Flie - gerschule ein, die ich nach 6 Monaten als Reserveleut- nant verließ. Bis 1955 diente ich weiter bei der Luft- waffe.

Mein medizinisches Studium begann ich im Wintersemester 1956 in Wien, wo ich nach Abschluß der jeweils vorge - schriebenen Semesterprüfungen mein vorärztliches Exa - men im Jahre 1959 erfolgreich ablegte. Ich blieb dann für die Dauer von weiteren zwei Semestern in Wien , und ich entschloß mich jedoch später, mein Studium an einer deutschen Universität zu beenden. Ich wählte da- zu die Erlangener Universität und begann hier im Som- mersemester 1960 mein klinisches Studium fortzusetzen.

Ich habe am 8.3.1963 mein Staatsexamen in Erlangen abgelegt.

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5